昆虫造血作用和造血干细胞研究进展

谈 娟[1], 周其明[2], 崔红娟[1,*]
(1. 西南大学蚕学与系统生物学研究所, 家蚕基因组学国家重点实验室, 重庆 400716; 2. 河南省蚕业科学研究院, 河南南召 474676)

摘要: 昆虫血细胞(insect hemocyte)在昆虫代谢、发育变态以及先天免疫等方面承担着重要的作用。昆虫只有先天免疫系统, 血细胞所行使的免疫功能对于昆虫对抗外源病菌尤为重要。本文主要介绍了昆虫血细胞类型、造血作用、造血干细胞及造血相关因子的相关研究。通过特殊染色和形态学观察, 果蝇 *Drosophila* 血细胞主要由 3 类细胞组成, 而鳞翅目等大部分昆虫血细胞由 5 类细胞组成。昆虫血细胞主要存在于循环血液环境及造血器官内, 而在这两个系统中都存在有进行复制的血细胞, 这为研究昆虫造血干细胞特性和其定位提供了一个很好的系统。果蝇血细胞祖细胞来自于胚胎中胚层细胞, 然后再分化为各种血细胞, 这一系列分化过程由造血因子所调控。

关键词: 昆虫; 血细胞; 造血作用; 造血干细胞; 调控因子
中图分类号: Q966 **文献标识码**: A **文章编号**: 0454-6296(2011)10-1165-07

Progress in hematopoiesis and hematopoietic stem cells in insects

TAN Juan[1], ZHOU Qi-Ming[2], CUI Hong-Juan[1,*] (1. State Key Laboratory of Silkworm Genome Biology, Institute of Sericulture and Systems Biology, Southwest University, Chongqing 400716, China; 2. Henan Research Academy of Silkworm Science, Nanzhao, Henan 474676, China)

Abstract: Insect hemocytes play important roles in the metabolism, metamorphosis and immunity, which are closely related events of growth and development. Because of lack of the adaptive immunity, immunity functions that the insect hemocytes execute play important roles in combating exogenous pathogens. This review summaries the recent progress in the types of insect hemocytes, hematopoietic organs, haematopoietic stem cells and the regulating factors in insect haematopoiesis. There are three types of hemocytes in *Drosophila*, while most hemocytes of Lepidoptera and other insect species, can be classified into five types, depending on staining patterns. Insect hemocytes are dispersed in the circulating hemolymph and hematopoietic organs, where the hemocytes can replicate. The two systems are important for the characterization and localization of the hematopoietic stem cells in insects. Blood progenitors which arise from the *Drosophila* embryonic mesoderm differentiate into various hemocytes, and these processes are controlled by hematopoiesis regulating factors.

Key words: Insect; hemocyte; hematopoiesis; hematopoietic stem cell; regulating factors

昆虫血液为开放式循环, 整个体腔都处在血淋巴(hemolymph)的环境中, 它起着调节、储藏、防御、传递压力和愈伤等作用。昆虫像其他的无脊椎动物一样没有获得性免疫系统, 所以血细胞执行的细胞免疫应答反应(cellular immune response), 如包裹(encapsulation)、吞噬(phagocytosis)及黑化(melanization)等反应在整个免疫系统中起着至关重要的作用。在对抗外源病菌侵染时, 脂肪体分泌的抗菌肽也需要在血淋巴中激活, 进行体液免疫反应(humoral immune response)。另外, 结节(nodule)形成作为一种无定形的结构对退化的血细胞、外源性物质与黑化残片等都可以进行免疫反应(Hoffmann and Reichhart, 2002)。昆虫发育变态及组织重构过程中, 血细胞也参与旧组织的降解及体内凋亡细胞的处理。因此, 血细胞在生长发育和变态过程中也起着必不可少的作用(Lavine and Strand, 2002; Kim and Kim, 2005; Marmaras and Lampropoulou, 2009)。

1 昆虫血细胞类型

对于昆虫血细胞类型的分类, 现有的分类方式

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金重点项目(XDJK2011B012); 国家自然科学基金面上项目(31172268)
作者简介: 谈娟, 女, 1986 年生, 重庆人, 博士研究生, 研究方向为昆虫干细胞, E-mail: libytan163com@163.com
* 通讯作者 Corresponding author, E-mail: hongjuan.cui@gmail.com
收稿日期 Received: 2011-05-09; 接受日期 Accepted: 2011-08-22

主要是通过细胞形态结构来区分的；而不同目之间相同血细胞形态特征又存在差异，所以在不同目中有不同的命名方式(Rizki and Rizki, 1980)。果蝇的血细胞类型主要有 3 种(图 1：A)：浆细胞(plasmatocyte)、结晶细胞(crystal cell)和叶状血细胞(lamellocytes)。每种血细胞各自行使着特有的功能。浆细胞主要是参与去除死细胞、微生物病原体及在发育过程中产生的凋亡细胞，结晶细胞主要是通过调节黑化作用并协助其他免疫作用和伤口愈合反应。少量的叶状血细胞则是对浆细胞不能包被的大的病原体或死细胞进行包裹，但是叶状血细胞在正常个体内几乎是不存在的，而是在有寄生生物侵染的情况下，由其他类型的血细胞分化产生，用以抵御外界病原微生物的入侵，并维持内环境的稳定(Lanot *et al.*, 2001; Krzemien *et al.*, 2010)。

而其他昆虫，如鳞翅目(Lepidoptera)、双翅目(Diptera)(除果蝇外)、直翅目(Orthoptera)、蜚蠊目(Blattaria)、鞘翅目(Coleoptera)、膜翅目(Hymenoptera)、半翅目(Hemiptera)和弹尾目(Collembola)等昆虫血细胞存在着 5 种类型(图 1：B)，分别是原血细胞(prohemocyte)、浆细胞(plasmatocyte)、拟绛色细胞(oenocytoid)、颗粒细胞(granulocyte)和小球细胞(spherulocyte)(Castillo *et al.*, 2006; Huang *et al.*, 2010)。原血细胞被认为是多潜能的祖细胞(progenitor cells)，浆细胞粘附并包裹住外来物体和伤口，拟绛色细胞与果蝇的结晶细胞类似能产生酚氧化酶进入黑化反应，颗粒细胞主要是识别非己(foreign body)进而包埋吞噬方面起作用。而目前对于小球细胞的主要功能还不是十分确定(Yamamoto *et al.*, 2000; Nakahara *et al.*, 2008)。不同的物种可能在细胞类型上有差异，并且相同的物种在不同龄期，各种细胞类型细胞所占比例也不相同。在少数昆虫中，利用了特异血细胞标记物(marker)来标记区分血细胞，如果蝇中利用 P1 antigen 和 ProPA1 区分浆细胞与结晶细胞，而烟草天蛾 *Manduca sexta* 和大豆夜蛾 *Pseudoplusia includens* 都有特异标记不同血细胞蛋白的单克隆抗体，为更深入地研究各种血细胞的功能提供了基础(Gardiner and Strand, 1999; Levin *et al.*, 2005)。

由于昆虫造血作用系统的高度保守性，各种昆虫的血细胞之间又有很多相似的地方。如果蝇的浆细胞在结构、功能及数量上都与鳞翅目昆虫的颗粒细胞非常相似，两种细胞都参与异己的识别、吞噬及启动包囊作用等。与果蝇的叶状血细胞对应的则是鳞翅目的浆细胞，尽管相比之下在数量上浆细胞在鳞翅目昆虫的循环血液环境中数量较多，但其功能是非常相似的，它们都主要参与包囊作用(Ribeiro and Brehélin, 2006)。

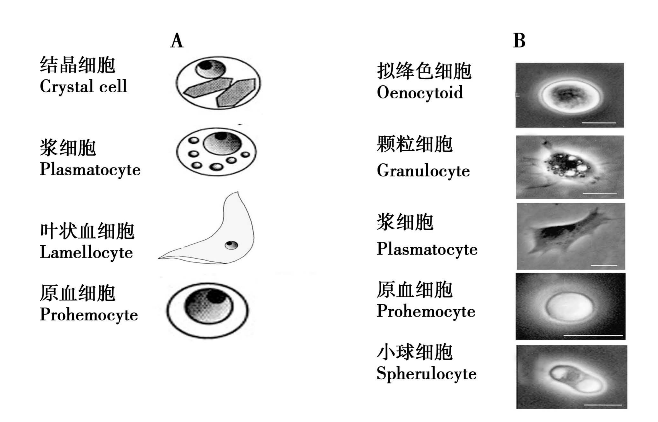


图 1 果蝇与大多数鳞翅目血细胞类型
(改自 Lanot *et al.*, 2001; Yamashita and Iwabuchi, 2001)
Fig. 1 Hemocyte types of *Drosophila* and most of Lepidoptera (adapted from Lanot *et al.*, 2001; Yamashita and Iwabuchi, 2001)
A：果蝇 *Drosophila*；B：鳞翅目大多数物种 Most species of Lepidoptera.

2 昆虫造血作用和造血干细胞

2.1 昆虫血细胞来源和谱系

果蝇造血作用(hematopoiesis)发生在两个阶段：第一个阶段为胚胎时期，头前部中胚层有部分胚胎细胞决定分化为血液祖细胞(blood progenitors)，这些过程主要是受一些重要的转录因子的调控(Grigorian *et al.*, 2011b)。第二个阶段则是发生于幼虫时期，在淋巴腺(lymph glands)产生包括叶状血细胞的 3 种血细胞，尤其是在 2 龄之后，个体受到外界病原物(如寄生虫的卵等)侵扰，会大量产生叶状血细胞(Tepass *et al.*, 1994; Holz *et al.*, 2003)。在胚后发育过程中，果蝇浆细胞和结晶细胞主要来源于淋巴腺；叶状血细胞由于出现比其他两种细胞晚，所以对其来源还不清楚，最早人们认为是由浆细胞分化而来，后来实验证明它可能是由造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)在淋巴腺内分化而来的(Brehélin, 1982; Lanot *et al.*, 2001)，但最新的实验证明叶状血细胞还有可能来源于表皮下的一些固着的血细胞(sessile blood cells)释放到循环血液中(Márkus *et al.*, 2009)。

其他昆虫，如鳞翅目中的家蚕 *Bombyx mori*，草

地贪夜蛾 *Spodoptera frugiperda* 和烟草天蛾 *M. sexta*，也同样有两种血细胞来源，即胚胎时期分化成的血细胞，在循环血液中分化和增殖（Nardi，2004）；造血器官则不断地产生新的血细胞，进入循环血液中（Gardiner and Strand，2000；Nardi *et al.*，2003）。

昆虫的血细胞谱系由于细胞种类稍有差异而不同，鳞翅目昆虫家蚕原血细胞能分化成为浆细胞及颗粒细胞，后颗粒细胞又能分化成为小球细胞；而其造血器官（hematopoietic organ，HPO）来源的细胞主要分为两个谱系——颗粒细胞系和浆细胞-拟绛色细胞系，它们都是由造血干细胞分化而来，但在后来的分化过程中，浆细胞又可以分化成拟绛色细胞，从而使血细胞分为两种谱系（Yamashita and Iwabuchi，2001；Nakahara *et al.*，2010）。现有对昆虫血细胞谱系分析的研究，除了果蝇之外几乎都是采用的形态上的观察，很少有分子标记来对不同的细胞进行鉴定，寻找专一的分子标记对于研究昆虫血细胞的分化过程尤其重要。

2.2　昆虫造血作用

造血器官在果蝇中也称为淋巴腺，在胚胎发育后期开始形成，它由胸部中胚层发育而来，在整个胚胎时期淋巴腺都是只有第 1 叶结构（primary lobe），并且维持到 2 龄，而到 3 龄开始时，新的第 2 叶结构（secondary lobe）开始发育形成，同时第 1 叶结构内血细胞在这时候发生分化。造血器官的第 1 叶结构较大，可以产生全部的血细胞类型，而后面的第 2 叶结构甚至第 3、4 叶结构则只含有未分化的母细胞（blast cell）。一般情况下，第 2 叶结构的造血器官不会分化，只有当外界有侵扰或者在个体化蛹时，这个位置的细胞才会分化成各种血细胞。到变态时期大多数的祖细胞分化后，造血器官裂开，导致分化的血细胞分散到循环血中。目前尚未有个体发育到成虫阶段血细胞如何产生的相关报道（Holz *et al.*，2003；Crozatier and Meister，2007；Grigorian *et al.*，2011a）。研究者通过大量的血细胞特异表达标记及时期分化因子描述了 3 龄末果蝇完整的淋巴腺结构。第 1 叶结构由 3 个部分组成，即皮质区（cortical zone，CZ）、髓质区（medullary zone，MZ）和后极信号中心（posterior signaling center，PSC）。3 个不同部分中含有不同的细胞类型，也表达了不同的分子标记。第 2 叶结构则是由分化细胞核和分化细胞混合组成，其体积大小与细胞分化的程度有联系，分化越多其体积越大（Jung *et al.*，2005）。对其他昆虫的造血器官结构还没有很清晰的结构解析。鳞翅目昆虫家蚕造血器官位于胸部体节，共两对，前一对较大，后一对较小；由非细胞结构的鞘包裹，形成了很多小岛（islet）似的结构，并且体外实验证明造血器官造血作用还要依赖邻近的翅原基及脂肪体（Ling *et al.*，2009；Wang *et al.*，2010）。最近发现在家蚕背血管周围还有另外的造血器官存在，这是如直翅目和双翅目等其他的昆虫造血器官的对应位置。直翅目等半变态昆虫中，造血器官在所有的发育时期都存在，鳞翅目和双翅目等完全变态昆虫的造血器官只在幼虫时期存在于胸腹部，而甲壳类的一些动物中造血器官并不形成固定的组织，而以结节形式分散在体内（Kuhn，1996）。

早期研究都把重点放在胚胎时期形成各种血细胞形成的过程，而最近研究都集中胚后的造血作用，即除了各种血细胞在循环血液环境中可以进行有丝分裂增殖外，同时在造血器官中由造血干细胞大量产生血细胞的过程。不同物种这两个来源所占的比重又不一样，在草地夜蛾中循环血液中浆细胞主要来源于造血器官，而大豆夜蛾却非如此。

对于昆虫造血干细胞的研究报道尚少，最近研究者们证实了果蝇在造血器官的髓质区存在造血干细胞，并且与之前一直认为原血细胞是造血干细胞的看法不同，原血细胞只是祖细胞与分化细胞之间的一些中间形态细胞（Minakhina and Steward，2010）。Wg（wingless signaling pathway）、Hh（hedgehog）和 JAK/STAT（Janus kinase/signal transducers and activators of transcription）为果蝇造血干细胞潜能维持提供了微环境（niche），而后极信号中心则集中了各种微环境信号（Gao *et al.*，2009；Sinenko *et al.*，2009）。

在其他昆虫中则一直认为原血细胞为一种多能干细胞，并且在大部分的昆虫造血器官内都只包括了原血细胞和浆细胞，而原血细胞能分化成所有的血细胞类型，这都为造血干细胞定位于造血器官内提供了重要的参考。Chang 等（2002）利用电子透射显微镜观察了造血器官内细胞，鉴定长翅黑背蝗 *Euprepocnemis shirakii* 中核质比高且细胞器中只有线粒体发育良好的一类细胞为干细胞。

3　昆虫造血调节因子

前面已经提到果蝇的造血作用分为两个阶段，

一个是胚胎时期，一个是后来的幼虫时期造血干细胞分化成各种血细胞，这些都与哺乳动物的血细胞分化发育过程十分相似。研究证明一些转录因子对这些过程的影响十分重要，而这些因子在哺乳动物的血细胞分化过程中起着调节作用（Rehorn *et al*., 1996；Evans and Banerjee, 2003；Evans *et al*., 2003；Mandal *et al*., 2004）。

GATA 作为转录因子参与了各种组织的发育过程，利用其特有的 GATA 锌指结构，与其他的转录调控因子一起起动或者抑制其他基因的表达；FOG（friend of GATA）作为 GATA 的搭档一起参与的多个发育过程；GATA-FOG 调控模型在各物种之间也存在着高度保守性；在小鼠中，FOG1 和 FOG2 分别与 GATA-1 和 GATA-4 相互作用是血细胞的生成和心脏发生、血管形成所必需的；果蝇中 FOG 同源基因 *ush*（u-shaped）在血细胞祖细胞和幼虫时期浆细胞中都有表达，而 GATA 因子 srp（serpent）是 *ush* 胚胎表达所必需的；在 *ush* 的功能丢失的情况下，导致结晶细胞数量增多，如这时高表达 *ush* 会减少这种细胞类型，说明 *ush* 在调节结晶细胞的分化过程中可抑制结晶细胞的形成，所以在结晶细胞形成时 *ush* 的表达量会在祖细胞中下调（Tsang *et al*., 1997；Fox *et al*., 1999；Holmes *et al*., 1999）。Srp 通过选择性剪切形成了两种不同的结构，一个为只含有 C 端的 GATA 锌指称为 srpC，另外一个则是在 N 端和 C 端都有锌指的结构，称为 srpNC；两种剪切形式都能与 *ush* 相互作用，对胚胎时期造血过程的下游基因进行调节，但所调节的基因有所不一样（Waltzer *et al*., 2002）。在果蝇血细胞分化过程中，AML-1 的同源蛋白 lz（lozenge）通过与 GATA 和 FOG 等因子相互作用而参与了造血过程（Waltzer *et al*., 2003；Ferjoux *et al*., 2007）。gcm（glial cells missing）最初被鉴定为与神经发育相关的转录因子，控制神经外胚层细胞朝胶质细胞发育，后来证实 gcm 通过与其他因子的相互作用也参与了干细胞分化成浆细胞的过程（Hosoya *et al*., 1995；Jones *et al*., 1995）。后来发现浆细胞的复制和成熟也需要 gcm 和 gcm2 的参与，并且在结晶细胞内高表达 gcm 都能使得其转化为浆细胞（Lebestky *et al*., 2000）（图 2：A）。

以上对造血作用起调节作用的转录因子外，还存在有胞外信号调节着血细胞的复制。胰岛素信号途径（insulin signaling pathway）可以促进器官和身体的生长，而家蚕素（bombyxin）为鳞翅目中一种类似胰岛素的肽类物质，在多种鳞翅目中被证实可以促进造血器官的造血作用（Nakahara *et al*., 2006）。

果蝇幼虫淋巴腺后极信号中心（PSC）组成了髓质区内干细胞的微环境，调控造血干细胞干性的维持或者分化。Hh 和 JAK/STAT 信号通路都能够影响髓质区内干细胞的干性，而 Notch 信号途径配体 serrate 在 PSC 内表达又能调控皮质区内结晶细胞的产生（Duvic *et al*., 2002；Krzemien *et al*., 2007；Mandal *et al*., 2007）。通过缺失和获得性实验（loss and gain of function analysis）证实 wg（wingless）调控着原血细胞的干性并控制着干细胞的分化（Sinenko *et al*., 2009）（图 2：B）。造血因子 Srp 可以激活 PSC 内 Hh 的信号分子，而 Su（H）（suppressor of hairless）和 Ush 作为转录调节因子共同抑制 Hh 的表达，所以 Srp，Ush 和 Su（H）共同协调控制着微环境细胞的分化及干细胞的干性（Tokusumi *et al*., 2010）。Ush 在淋巴腺内的原血细胞中高表达是受 PSC 的 JAK/STAT 途径调控的，*ush* 的表达能保持干细胞干性并抑制其分化，这样的一个网络调控过程构成了干细胞微环境与干细胞胞内影响因子的联系（Gao *et al*., 2009）。

4 小结与展望

昆虫是目前地球陆地上最繁盛的物种类群，了解昆虫的生活方式，探讨它们怎样成功地在地球的不同地方繁衍生存是一项非常重要的研究工作。昆虫先天性免疫系统为大多数昆虫仅有的免疫系统，而这其中细胞免疫又扮演着重要的作用。由于昆虫的造血作用调节与哺乳动物具有高保守性和相似性，实验易于操作，为研究人类医学上的一些病理提供了良好的模型。通过实验来探究昆虫血细胞的产生及分化，对害虫防治、益虫防病、开发利用抗菌物等有着非常重要的意义。昆虫血细胞除了起着免疫的功能外，在发育变态过程中也起着重要的作用。昆虫血细胞研究只有模式生物果蝇研究较多，在造血作用及造血干细胞都有较多的进展。而昆虫种类繁多，其他的昆虫如模式鳞翅目昆虫家蚕等越来越多的昆虫基因组的测序完成，为基因功能的研究提供了大量的数据资源，这些基因组数据的获得和果蝇造血作用调控机制的深入研究必将极大地促进了人们对其他昆虫的血细胞类别、分化、免疫以及造血作用基因及调控网络的深入研究。

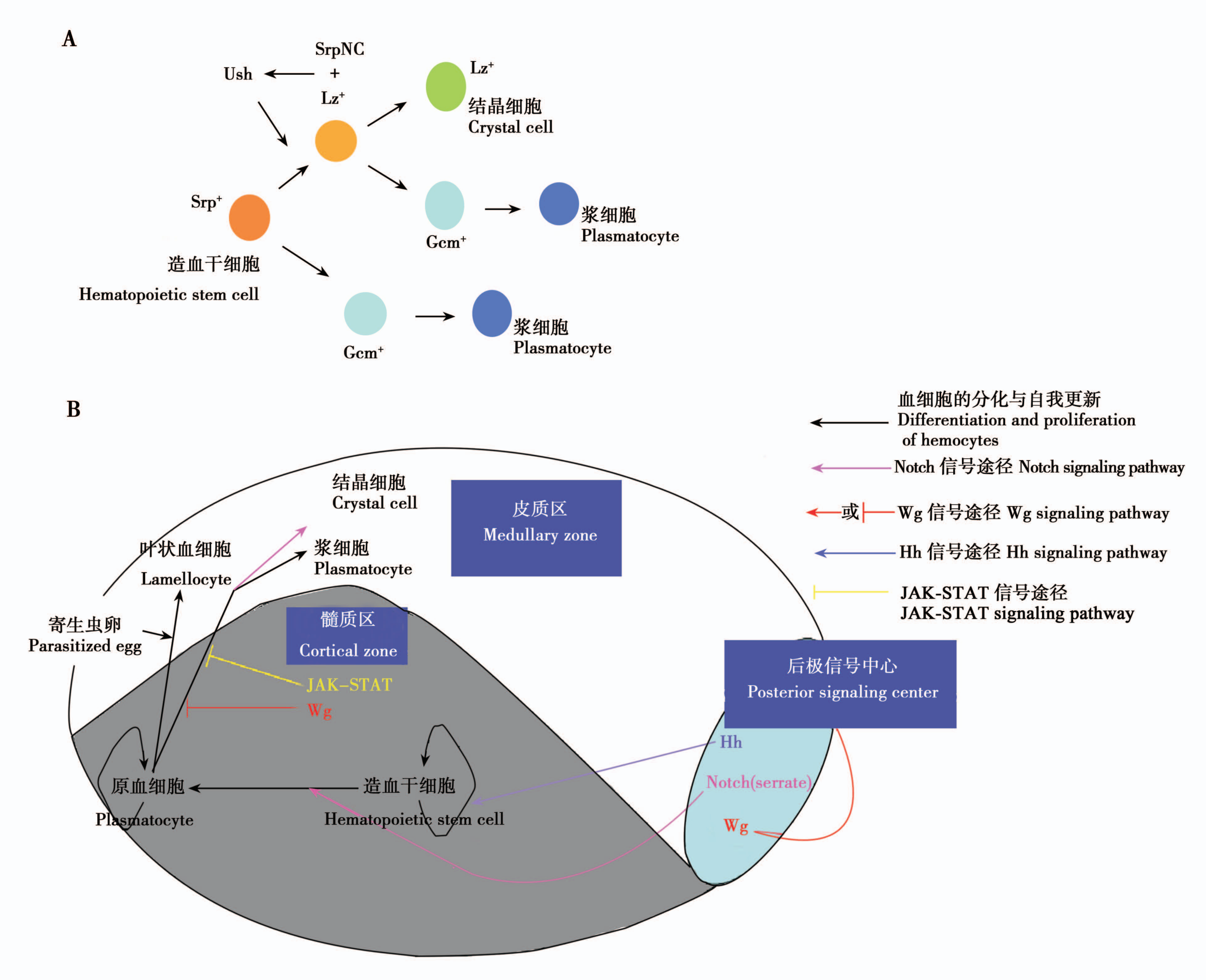


图 2　果蝇造血调节因子调控模式图(A：改自 Lebestky *et al*., 2000；B：改自 Crozatier and Meister, 2007)

Fig. 2　Model for the roles of regulating factors of hematopoiesis in the *Drosophila*

(A：Adapted from Lebestky *et al*., 2000；B：Adapted from Crozatier and Meister, 2007)

A：果蝇胚胎造血作用模式图 Model for the generation of hematopoietic lineages in the *Drosophila* embryo；B：果蝇后极信号中心调控造血作用模式图 Model for the regulation of the posterior signaling center in the *Drosophila* larval hematopoiesis.

参 考 文 献 (References)

Brehélin M, 1982. Comparative study of structure and function of blood cells from two *Drosophila* species. *Cell and Tissue Research*, 221：607－615.

Castillo JC, Robertson AE, Strand MR, 2006. Characterization of hemocytes from the mosquitoes *Anopheles gambiae* and *Aedes aegypti*. *Insect Biochem Mol. Biol*., 36：891－903.

Chang BS, Yeo SM, Wago H, Kang SW, Han SS, 2002. Hematopoiesis in hematopoietic organ in *Euprepocnemis shirakii* (Orthoptera, Insecta). *Korean Journal of Entomology*, 32(1)：49－56.

Crozatier M, Meister M, 2007. *Drosophila* haematopoiesis. *Cell Microbiology*, 9(5)：1117－1126.

Duvic B, Hoffmann JA, Meister M, Royet J, 2002. Notch signaling controls lineage specification during *Drosophila* larval hematopoiesis. *Curr. Biol*., 12(22)：1923－1927.

Evans CJ, Banerjee U, 2003. Transcriptional regulation of hematopoiesis in *Drosophila*. *Blood Cells Mol. Dis*., 30(2)：223－228.

Evans CJ, Hartenstein V, Banerjee U, 2003. Thicker than blood: conserved mechanisms in *Drosophila* and vertebrate hematopoiesis. *Developmental Cell*, 5：673－690.

Ferjoux G, Augé B, Boyer K, Haenlin M, Waltzer L, 2007. A GATA/RUNX *cis*-regulatory module couples *Drosophila* blood cell commitment and differentiation into crystal cells. *Dev. Biol*., 305：726－734.

Fox AH, Liew C, Holmes M, Kowalski K, Mackay J, Crossley M, 1999. Transcriptional cofactors of the FOG family interact with GATA proteins by means of multiple zinc fingers. *EMBO J*., 18(10)：2812－2822.

Gao H, Wu X, Fossett N, 2009. Upregulation of the *Drosophila* friend of GATA gene u-shaped by JAK/STAT signaling maintains lymph gland prohemocyte potency. *Molecular and Cellular Biology*, 29：6086－6096.

Gardiner EM, Strand MR, 1999. Monoclonal antibodies bind distinct classes of hemocytes in the moth *Pseudoplusia includens*. *J. Insect

Physiol., 45(2): 113 - 126.

Gardiner EM, Strand MR, 2000. Hematopoiesis in larval *Pseudoplusia includens* and *Spodoptera frugiperda*. *Arch. Insect Biochem. Physiol*., 43(4): 147 - 164.

Grigorian M, Mandal L, Hakimi M, Ortiz I, Hartenstein V, 2011a. The convergence of Notch and MAPK signaling specifies the blood progenitor fate in the *Drosophila* mesoderm. *Dev. Biol*., 353(1): 105 - 118.

Grigorian M, Mandal L, Hartenstein V, 2011b. Hematopoiesis at the onset of metamorphosis: terminal differentiation and dissociation of the *Drosophila* lymph gland. *Dev. Genes Evol*., 221: 121 - 131.

Hoffmann JA, Reichhart JM, 2002. *Drosophila* innate immunity: an evolutionary perspective. *Nat. Immunol*., 3(2): 121 - 126.

Holmes M, Turner J, Fox A, Chisholm O, Crossley M, Chong B, 1999. hFOG-2, a novel zinc finger protein, binds the co-repressor mCtBP2 and modulates GATA-mediated activation. *J. Biol. Chem*., 274 (33): 23491 - 23498.

Holz A, Bossinger B, Strasser T, Janning W, Klapper R, 2003. The two origins of hemocytes in *Drosophila*. *Development*, 130(20): 4955 - 4962.

Hosoya T, Takizawa K, Nitta K, Hotta Y, 1995. Glial cells missing: a binary switch between neuronal and glial determination in *Drosophila*. *Cell*, 82(6): 1025 - 1036.

Huang F, Yang Y, Shi M, Li JY, Chen ZQ, Chen FS, Chen X, 2010. Ultrastructural and functional characterization of circulating hemocytes from *Plutella xylostella* larva: cell types and their role in phagocytosis. *Tissue and Cell*, 42(6): 360 - 364.

Jones BW, Fetter RD, Tear G, Goodman CS, 1995. Glial cells missing: a genetic switch that controls glial versus neuronal fate. *Cell*, 82 (6): 1013 - 1023.

Jung SH, Evans CJ, Uemura C, Banerjee U, 2005. The *Drosophila* lymph gland as a developmental model of hematopoiesis. *Development*, 132(11): 2521 - 2533.

Kim T, Kim YJ, 2005. Overview of innate immunity in *Drosophila*. *J. Biochem. Mol. Biol*., 38(2): 121 - 127.

Krzemien J, Dubois L, Makki R, Meister M, Vincent A, Crozatier M, 2007. Control of blood cell homeostasis in *Drosophila* larvae by the posterior signalling centre. *Nature*, 446(7133): 325 - 328.

Krzemien J, Oyallon J, Crozatier M, Vincent A, 2010. Hematopoietic progenitors and hemocyte lineages in the *Drosophila* lymph gland. *Dev. Biol*., 346(2): 310 - 319.

Kuhn KH, 1996. Mitotic activity of the hemocytes in the tick *Ixodes ricinus* (Acari; Ixodidae). *Parasitol. Res*., 82(6): 511 - 517.

Lanot R, Zachary D, Holder F, Meister M, 2001. Postembryonic hematopoiesis in *Drosophila*. *Dev. Biol*., 230(2): 243 - 257.

Lavine MD, Strand MR, 2002. Insect hemocytes and their role in immunity. *Insect Biochem. Mol. Biol*., 32(10): 1295 - 1309.

Lebestky T, Chang T, Hartenstein V, Banerjee U, 2000. Specification of *Drosophila* hematopoietic lineage by conserved transcription factors. *Science*, 288(5463): 146 - 149.

Levin DM, Breuer LN, Zhuang S, Anderson SA, Nardi JB, Kanost MR, 2005. A hemocyte-specific integrin required for hemocytic encapsulation in the tobacco hornworm, *Manduca sexta*. *Insect Biochem. Mol. Biol*., 35(5): 369 - 380.

Ling QZ, Wang CL, Kariuki MM, Kiguchi K, Ling E, 2009. Reexamination of the role of hematopoietic organs on the hematopoiesis in the silkworm, *Bombyx mori*. *African Journal of Biotechnology*, 8(15): 3658 - 3665.

Mandal L, Banerjee U, Hartenstein V, 2004. Evidence for a fruit fly hemangioblast and similarities between lymph-gland hematopoiesis in fruit fly and mammal aorta-gonadal-mesonephros mesoderm. *Nature*, 36: 1019 - 1024.

Mandal L, Martinez-Agosto JA, Evans CJ, Hartenstein V, Banerjee U, 2007. A Hedgehog- and Antennapedia-dependent niche maintains *Drosophila* haematopoietic precursors. *Nature*, 446(7133): 320 - 324.

Márkus R, Laurinyecz B, Kurucz E, Honti V, Bajusz I, Sipos B, Somogyi K, Kronhamn J, Hultmark D, Andó I, 2009. Sessile hemocytes as a hematopoietic compartment in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106(12): 4805 - 4809.

Marmaras VJ, Lampropoulou M, 2009. Regulators and signalling in insect haemocyte immunity. *Cellular Signalling*, 21(2): 186 - 195.

Minakhina S, Steward R, 2010. Hematopoietic stem cells in *Drosophila*. *Development*, 137(1): 27 - 31.

Nakahara Y, Kanamori Y, Kiuchi M, Kamimura M, 2010. Two hemocyte lineages exist in silkworm larval hematopoietic organ. *PLoS ONE*, 5(7): 1 - 9.

Nakahara Y, Matsumoto H, Kanamori Y, Kataoka H, Mizoguchi A, Kiuchi M, Kamimura M, 2006. Insulin signaling is involved in hematopoietic regulation in an insect hematopoietic organ. *J. Insect Physiol*., 52(1): 105 - 111.

Nakahara Y, Shimura S, Ueno C, Kanamori Y, Mita K, Kiuchi M, Kamimura M, 2008. Purification and characterization of silkworm hemocytes by flow cytometry. *Developmental and Comparative Immunology*, 33: 439 - 448.

Nardi JB, 2004. Embryonic origins of the two main classes of hemocytes - granular cells and plasmatocytes - in *Manduca sexta*. *Dev. Genes Evol*., 214(1): 19 - 28.

Nardi JB, Pilas B, Ujhelyi E, Garsha K, Kanost MR, 2003. Hematopoietic organs of *Manduca sexta* and hemocyte lineages. *Dev. Genes Evol*, 213(10): 477 - 491.

Rehorn KP, Thelen H, Michelson AM, Reuterl R, 1996. A molecular aspect of hematopoiesis and endoderm development common to vertebrates and *Drosophila*. *Development*, 122: 4023 - 4031.

Ribeiro C, Brehélin M, 2006. Insect haemocytes: what type of cell is that? *J. Insect Physiol*., 52(5): 417 - 429.

Rizki TM, Rizki RM, 1980. Properties of larval hemocytes of *Drosophila melanogaster*. *Experientia*, 36: 1223 - 1226.

Sinenko SA, Mandal L, Martinez-Agosto JA, Banerjee U, 2009. Dual role of wingless signaling in stem-like hematopoietic precursor maintenance in *Drosophila*. *Dev. Cell*., 16(5): 756 - 763.

Tepass U, Fessler LI, Aziz A, Hartenstein V, 1994. Embryonic origin of hemocytes and their relationship to cell death in *Drosophila*. *Development*, 120: 1829 - 1837.

Tokusumi Y, Tokusumi T, Stoller-Conrad J, Schulz RA, 2010. Serpent,

suppressor of hairless and U-shaped are crucial regulators of hedgehog niche expression and prohemocyte maintenance during *Drosophila* larval hematopoiesis. *Development*, 137(21): 3561–3568.

Tsang AP, Visvader JE, Turner CA, Fujiwara Y, Yu C, Weiss MJ, Crossley M, Orkin SH, 1997. FOG, a multitype zinc finger protein, acts as a cofactor for transcription factor GATA-1 in erythroid and megakaryocytic differentiation. *Cell*, 90(1): 109–119.

Waltzer L, Bataillé L, Peyrefitte S, Haenlin M, 2002. Two isoforms of Serpent containing either one or two GATA zinc fingers have different roles in *Drosophila* haematopoiesis. *EMBO J.*, 21(20): 5477–5486.

Waltzer L, Ferjoux G, Bataille L, Haenlin M, 2003. Cooperation between the GATA and RUNX factors Serpent and Lozenge during *Drosophila* hematopoiesis. *EMBO J.*, 22(24): 6516–6525.

Wang CL, Wang ZX, Kariuki MM, Ling QZ, Kiguchi K, Ling EJ, 2010. Physiological functions of hemocytes newly emerged from the cultured hematopoietic organs in the silkworm, *Bombyx mori*. *Insect Science*, 17: 7–20.

Yamamoto K, Yakiyama M, Fujii H, Kusakabe T, Koga K, Aso Y, Ishiguro M, 2000. Expression of prophenoloxidase mRNA during silkworm hemocyte development. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 64(6): 1197–1202.

Yamashita M, Iwabuchi K, 2001. *Bombyx mori* prohemocyte division and differentiation in individual microcultures. *J. Insect Physiol.*, 47(4–5): 325–331.

（责任编辑：赵利辉）